

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-194359

(43)公開日 平成5年(1993)8月3日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C 0 7 C 275/10		6917-4H		
275/14		6917-4H		
275/54		6917-4H		
335/04		8619-4H		

審査請求 未請求 請求項の数7(全 7 頁)

(21)出願番号 特願平4-197005

(22)出願日 平成4年(1992)7月23日

(31)優先権主張番号 91-09446

(32)優先日 1991年7月25日

(33)優先権主張国 フランス(FR)

(71)出願人 591065907

ビエール・ファブル・メディカマン

PIERRE FABRE MEDICA
MENTフランス国、92100 プーローニュ、ブラ
ス・アーベル・ガーンズ 45

(72)発明者 ジャンルイ・ビダリュク

フランス81100カストレ、ジャン・プティ
(番地なし)

(72)発明者 デニ・ビグ

フランス81100カストレ、アブニュ・ド
ゥ・ラポール122

(74)代理人 弁理士 広瀬 章一

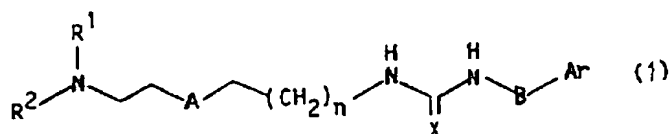
(54)【発明の名称】 新規尿素誘導体、その製法と治療用途

(57)【要約】

【構成】 下記一般式(1)で示される尿素誘導体及びこの化合物の薬剤に許容される有機または無機塩と、その

製法ならびに薬剤としての用途。

【化1】



式中、 R^1 は $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 R^2 は、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル基、シクロアルキルメチル基、ベンジル基、または置換ベンジル基、AはO又はメチレン基、nは1又は2、XはO又はS、Bは直接結合、メチレン基又はカルボニル基、Arはピリジル基、置換されていてもよいフェ

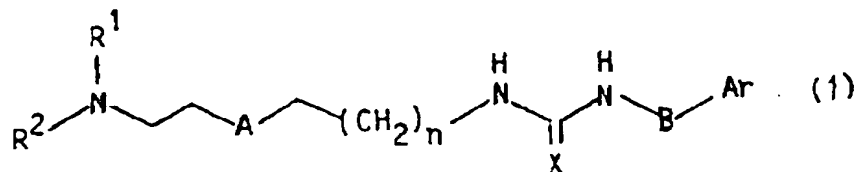
ニル基、オキソフルオレニル基、ジオキソアントラセニル基またはナフチル基。

【効果】アセチルコリンエステラーゼ阻害薬として有用。

(2)

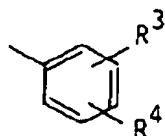
【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)で示される尿素誘導体お*

*およびこの化合物の薬剤に許容される有機または無機塩。
【化1】

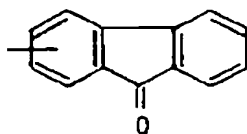
式中、 R^1 は $C_1 \sim C_4$ アルキル基を意味し； R^2 は、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル基、シクロアルキルメチル基（ただしシクロアルキル基の炭素数が5～7である）、ベンジル基、または芳香環が $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、ハロゲン原子又はニトロ基を有するベンジル基を意味し；Aは酸素原子又はメチレン基を意味し；nは1または2であり；Xは酸素原子またはイオウ原子を意味し；Bは直接結合、メチレン基又はカルボニル基を意味し；Arは、ピリジル基、下記式のフェニル基、

【化2】



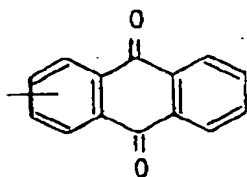
（ここで、 R^3 及び R^4 は、互いに独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、フェニル基またはトリフルオロメトキシ基を意味する）下記式のおキシフルオレニル基、

【化3】



下記式のジオキサントラセニル基、

【化4】



またはナフチル基を意味する。

【請求項2】 一般式(1)で示される化合物が下記のいずれかの化合物である請求項1記載の化合物。

1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} - 3- (4-ニトロフェニル) 尿素、

1-ベンジル-3- {2- {2- (N-シクロヘキシル-N-エチルアミノ) エトキシ} エチル} 尿素、

1-ベンゾイル-3- {2- {2- N-ベンジル-N-

メチルアミノ) エトキシ} エチル} 尿素、

1-ベンゾイル-3- {5- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) ペンチル} チオ尿素、

1-ベンゾイル-3- {5- (N-シクロヘキシルメチル-N-メチルアミノ) ペンチル} チオ尿素、

1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} - 3- (4-クロロフェニル) チオ尿素、

1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} - 3- (α-ナフチル) チオ尿素、

1-ベンゾイル-3- {3- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} プロピル} チオ尿素、

1-ベンゾイル-3- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} チオ尿素、

1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} - 3- (4-メチルベンゾイル) チオ尿素、

1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} - 3- (4-メトキシベンゾイル) チオ尿素、

1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} - 3- (4-クロロベンゾイル) チオ尿素、

1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} - 3- (3-ニトロベンゾイル) チオ尿素、

1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} - 3- (3, 4-ジクロロベンゾイル) チオ尿素、

1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} - 3- (4-フェニルベンゾイル) チオ尿素、

1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} - 3- (β-ナフトイル) チオ尿素、

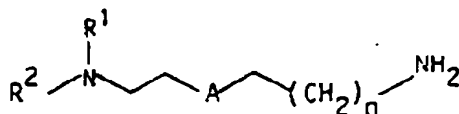
1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} - 3- (9-オキソ-2-フルオレノイル) チオ尿素、

1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} - 3- (9, 10-ジオキソ-2-アントラセノイル) チオ尿素、

1-ベンゾイル-3- {2- {2- (N-シクロヘキシ

(3)

ルー-N-メチルアミノ) エトキシ] エチル} チオ尿素、
 1-〔2-〔2-〔N-メチル-N-(m-ニトロベン
 ジル) アミノ) エトキシ] エチル〕-3-(3-ピリジ
 ル) チオ尿素、
 1-〔2-〔2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)
 エトキシ] エチル〕-3-(4-トリフルオロメトキシ
 フェニル) チオ尿素、



(2)

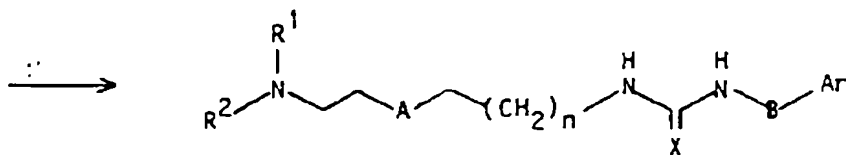
* 1 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 3 - [2 - {2 - [N-メチル-N-(m-ニトロベンジル) アミノ] エトキシ] エチル] チオ尿素、

【請求項3】 下記一般式(2)で示されるアミンを下記一般式(3)で示される化合物と反応させることからなる、請求項1または2記載の化合物の製造方法。

【化5】



(3)



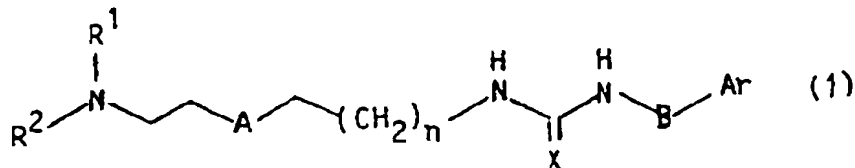
(1)

式中、R¹、R²、A、n、X、B及びArは上記と同じ意味である。

【請求項4】 一般式(2)のアミンと一般式(3)のイソチオシアネート(Xはイオウ原子を意味する)との反応を、塩素化溶媒、ケトン系溶媒、アルコール系溶媒、またはエーテルを溶媒とする溶液状で、室温から溶媒の還流温度までの範囲の温度で行う、請求項3記載の製造方法。

【請求項5】 一般式(2)のアミンと一般式(3)のイソシアネート(Xは酸素原子を意味する)との反応を、アセトン、トルエン、塩素化溶媒、またはエーテルを溶媒とする溶液状で、好ましくは0℃～35℃の温度で行う、請求項3記載の製造方法。

【請求項6】 請求項1または2記載の化合物を有効成分※



【0004】式中、R¹はC₁~C₄アルキル基を意味し；R²は、C₅~C₇シクロアルキル基、シクロアルキルメチル基（ただしシクロアルキル基の炭素数が5~7である）、ベンジル基、または芳香環がC₁~C₄アルキル基、C₁~C₄アルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基を有するベンジル基を意味し；Aは酸素原子またはメチレン基を意味し；nは1または2であり；Xは酸素原子またはイオウ原子を意味し、；Bは直接結合、メチレン基又はカルボニル基を意味し；Arは、ピリジル基、下記式のフェニル基、

【0005】

20 ※分とする、例えば筋無力症、記憶障害、老年痴呆症やアルツハイマー病などの痴呆症の治療に有用な薬剤。

【請求項7】 請求項1または2記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【産業上の利用分野】本発明は新規な尿素誘導体、その製造方法およびその治療における用途に関する。

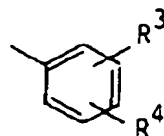
【0002】

【発明の開示】本発明の化合物は、下記一般式(1)で示される。

【0 0 0 3】

【化1】

40 【化2】

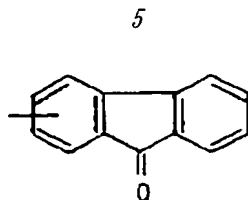


【0006】(ここで、R³及びR⁴は、互いに独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、C₁~C₄アルキル基、C₁~C₄アルコキシ基、フェニル基またはトリフルオロメトキシ基を意味する)下記式のオキソフルオレニル基、

50 【 0 0 0 7 】

(4)

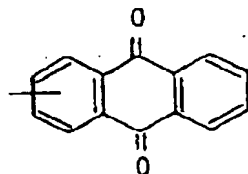
【化3】



【0008】下記式のアントラセニル基、

【0009】

【化4】



【0010】またはナフチル基を意味する。

【0011】本発明はまた、一般式(1)で示される化合物の薬剤に許容される無機酸又は有機酸との塩も包含する。薬剤に許容される酸としては、塩酸やフマル酸が例示される。

【0012】以下に、本発明の一般式(1)で示される尿素誘導体の好適な例を挙げる。

【0013】1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} -3- (4-ニトロフェニル) 尿素、1-ベンジル-3- {2- {2- (N-シクロヘキシル-N-エチルアミノ) エトキシ} エチル} 尿素、1-ベンゾイル-3- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} 尿素、1-ベンゾイル-3- {5- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) ペンチル} チオ尿素、1-ベンゾイル-3- {5- (N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ) ペンチル} チオ尿素、1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} -3- (4-クロロフェニル) チオ尿素、1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} -3- (α-ナフチル) チオ尿素、1-ベンゾイル-3- {3- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミ

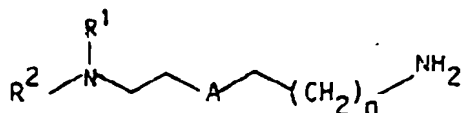
6

*ノ) エトキシ} プロピル} チオ尿素、1-ベンゾイル-3- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} チオ尿素、1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} -3- (4-メチルベンゾイル) チオ尿素、1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} -3- (4-メトキシベンゾイル) チオ尿素、1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} -3- (4-クロロベンゾイル) チオ尿素、1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} -3- (3-ニトロベンゾイル) チオ尿素、1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} -3- (3, 4-ジクロロベンゾイル) チオ尿素、1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} -3- (4-フェニルベンゾイル) チオ尿素、1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} -3- (β-ナフトイル) チオ尿素、1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} -3- (9-オキソ-2-フルオレノイル) チオ尿素、1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} -3- (9, 10-ジオキソ-2-アントラセノイル) チオ尿素、1-ベンゾイル-3- {2- {2- (N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} チオ尿素、1- {2- {2- [N-メチル-N-(m-ニトロベンジル) アミノ] エトキシ} エチル} -3- (3-ピリジル) チオ尿素、1- {2- {2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エトキシ} エチル} -3- (4-トリフルオロメトキシフェニル) チオ尿素、1- (3, 4-ジメトキシフェニル) -3- [2- {2- [N-メチル-N-(m-ニトロベンジル) アミノ] エトキシ} エチル] チオ尿素。

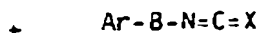
【0014】本発明の上記一般式(1)で示される化合物は、以下の反応式により製造することができる。

【0015】

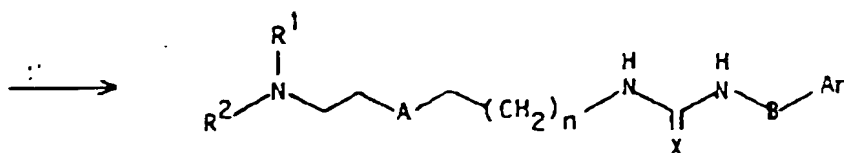
【化5】



(2)



(3)



(1)

【0016】式中、R¹、R²、A、n、B、XおよびArは 50 上記と同じ意味である。原料となるアミン(2) および

(5)

7

般式(3)のヘテロクムレンは従来の方法で調製される。

【0017】Xがイオウ原子の場合、一般式(2)のアミンと一般式(3)の化合物との反応は、室温から溶媒の還流温度までの温度で行うことができる。使用しうる溶媒の例には、ジクロロメタンやジクロロエタンなどの塩素化溶媒、アセトンなどのケトン系溶媒、エタノールなどのアルコール系溶媒またはテトラヒドロフランなどのエーテルがある。

【0018】Xが酸素原子の場合、一般式(2)のアミンと一般式(3)のイソシアネートとの反応は非プロトン溶媒中において0℃～35℃の温度で行うことができる。使用しうる溶媒には、例えばアセトン、トルエン、ジクロロメタンやジクロロエタンのような塩素化溶媒またはテトラヒドロフランのようなエーテルがある。

【0019】本発明の化合物の塩は、遊離塩基の溶液に、エタノールのような適宜溶媒中の、フマル酸、マレイン酸または塩酸などの酸の溶液を添加して得られる。分析及びIR、NMRスペクトルにより本発明で得られた化合物の構造が同定される。

【0020】

【実施例】

実施例1

1-ベンジル-3-{2-[2-(N-シクロヘキシル-N-エチルアミノ)エトキシ]エチル}尿素

化合物2; $R^1=Et$, $R^2=シクロヘキシル$, $A=O$, $n=1$, $X=O$, $B=CH_2$, $Ar=C_6H_5$

ベンジルイソシアネート 0.7mlをジクロロメタン 10 mlに加え、この溶液を氷浴を用いて冷却する。2-[2-(N-シクロヘキシル-N-エチルアミノ)エトキシ]エチルアミン 1.2gをジクロロメタン5mlにとかした溶液を攪拌しながら加える。

【0021】反応混合物を室温にもどし、18時間後溶媒を蒸発除去する。褐色の油状残渣を、酢酸エチル/メタノール(50:50)混合液を溶離液とするシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する。得られた油状物をヘキサン中で結晶化させる。濾過及び減圧下での乾燥後、化合物2が淡ベージュ色の結晶状で1.0 g得られる。融点66～67℃。

【0022】実施例2

1-ベンゾイル-3-[5-(N-シクロヘキシルメチル-N-メチルアミノ)ペンチル]チオ尿素

化合物5; $R^1=Me$, $R^2=シクロヘキシルメチル$, $A=CH_2$, $n=1$, $X=S$, $B=CO$, $Ar=C_6H_5$

8

5-(N-シクロヘキシルメチル-N-メチルアミノ)ペンチルアミン0.4 gをジクロロメタン10mlに溶かした溶液に、ベンゾイルイソチオシアネート0.25mlを加える。一晚室温で攪拌した後、溶媒を減圧下で蒸発除去する。得られた橙色の油状物を、クロロホルム/メタノール(95:5)を溶離液とするシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する。蒸発後、橙色の油状物0.6 gを回収し、これをフマル酸のエタノール溶液及びエーテルで処理すると、化合物5のフマル酸塩0.55gが白色結晶状で得られる。融点103～104℃。

【0023】実施例3

1-{2-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]エチル}-3-(α -ナフチル)チオ尿素
化合物7; $R^1=Me$, $R^2=C_6H_5CH_2$, $A=O$, $n=1$, $X=S$, $B=直接結合$, $Ar=\alpha$ -ナフチル

ナフチルイソチオシアネート1.85gをジクロロメタン30mlにとかした溶液を、2-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]エチルアミン 2.08gに添加し、この混合物を室温において16時間攪拌する。溶媒を蒸発除去し、得られた淡黄色の油状物を結晶化する。生成した固形物をイソプロピルエーテルにとり、濾過、乾燥すると、化合物6が白色結晶状で2.85g得られる。融点116～117℃。

【0024】実施例4

1-ベンゾイル-3-[3-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]プロピル]チオ尿素

化合物8; $R^1=Me$, $R^2=C_6H_5CH_2$, $A=O$, $n=2$, $X=S$, $B=CO$, $Ar=C_6H_5$

3-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]プロピルアミン2.22gを無水エタノール20mlにとかした溶液に、ベンゾイルイソチオシアネート1.4 mlを加える。この混合物を1時間還流させ、溶媒を減圧下で蒸発除去する。得られた油状残渣を、クロロホルムを溶離液とするシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する。淡黄色の油状物1.1 gを得て、これをフマル酸のエタノール溶液及びエーテルで処理すると、化合物8のフマル酸塩が白色結晶状で0.7 g得られる。融点97～100℃。

【0025】次の表1に、合成で得られた本発明の代表的な生成物を例示する。ただし、本発明の範囲がこれにより制限されるものではない。

【0026】

【表1】

10

20


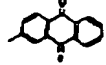
30

40

(6)

9

10

Comp. No.	R ¹	R ²	A	n	X	B	Ar	塩 / 塩基	M.p. (°C)
1	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	O	1	O	d. b. *	4-NO ₂ .C ₆ H ₄	塩酸塩	176-7
2	Et	c. C ₆ H ₁₁	O	1	O	CH ₂	C ₆ H ₅	塩基	66-7
3**	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	O	1	O	CO	C ₆ H ₅	塩基	011
4	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₂	1	S	CO	C ₆ H ₅	1/2(フマル酸塩)	140-2
5	Me	c. C ₆ H ₁₁ CH ₂	CH ₂	1	S	CO	C ₆ H ₅	フマル酸塩	103-4
6	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	O	1	S	d. b.	4-Cl.C ₆ H ₄	塩酸塩	133-5
7	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	O	1	S	d. b.	α-ナフチル	塩基	116-7
8	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	O	2	S	CO	C ₆ H ₅	フマル酸塩	97-100
9	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	O	1	S	CO	C ₆ H ₅	塩酸塩	116-18
10	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	O	1	S	CO	4-Me.C ₆ H ₄	フマル酸塩	152-3
11	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	O	1	S	CO	4-MeO.C ₆ H ₄	塩酸塩	140-2
12	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	O	1	S	CO	4-Cl.C ₆ H ₄	フマル酸塩	149-51
13	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	O	1	S	CO	3-NO ₂ .C ₆ H ₄	フマル酸塩	94-6
14	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	O	1	S	CO	3,4-Cl ₂ .C ₆ H ₃	フマル酸塩	119-21
15	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	O	1	S	CO	4-Ph.C ₆ H ₄	塩酸塩	130-2
16	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	O	1	S	CO	β-ナフチル	塩酸塩	202-4
17	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	O	1	S	CO		塩酸塩	205-10
18	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	O	1	S	CO		塩基	113-5
19	Me	c. C ₆ H ₁₁	O	1	S	CO	C ₆ H ₅	1/2(フマル酸塩)	140-2
20	Me	3-NO ₂ .C ₆ H ₄ CH ₂	O	1	S	d. b.	3-ピリジル	フマル酸塩	70-90
21	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	O	1	S	d. b.	4-CF ₃ O.C ₆ H ₄	塩酸塩	142-3
22	Me	3-NO ₂ .C ₆ H ₄ CH ₂	O	1	S	d. b.	3,4-(MeO) ₂ .C ₆ H ₃	塩酸塩	118-25

【0027】* 直接結合

** IR (KBr) : 1680cm⁻¹

NMR (CDCl₃/TMS) : δ (多重度、プロトン数) : 2.27 (s, 3H) : 2.66 (t, 2H) : 3.62 (m, 8H) : 7.36 (m, 5H) : 7.50 (m, 3H) : 8.02 (m, 2H) : 9.06 (t, 1H) : 10.13 (s, 1H)

本発明化合物について、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤としての効果をみる薬理試験を行った。

【0028】この試験は、G.L. Ellman et al., Biochem. Pharmacol. 7 88-95 (1961)に記載の方法に準じて行った。本発明化合物のいくつかについて得られた結果を表2に例示する。

【0029】

【表2】

30

アセチルコリンエステラーゼ作用の阻害

化合物No.	IC ₅₀ (nM)
5	50
11	26
12	30
13	15
14	55
16	100
タクリン	120

【0030】本発明の化合物はアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であり、筋無力症、記憶障害、ならびに老年痴呆症やアルツハイマー病などの痴呆症のような病気の治療に有用である。

【0031】本発明化合物を有効成分として含有する医薬組成物は、経口、直腸、非経口または局所投与用に、必要により適当な賦形剤を併用して、例えばカプセル

50

(7)

11

剤、錠剤、顆粒剤、硬ゼラチンカプセル、溶液剤、シロップ剤または可飲懸濁剤などの剤形に製剤化できる。こ

12

の医薬組成物には、薬剤又は治療用途に許容される他の有効成分を加えることもできる。